

MINISTÉRIO DA SAÚDE

IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA

PORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS
Nº 04, DE 10 DE JANEIRO DE 2019

DIAGNÓSTICO

A) REJEIÇÃO AGUDA:

Piora aguda da função do enxerto. Mais comum nos primeiros 6 meses após o procedimento mas pode ocorrer até anos mais tarde. Segue os critérios para diagnóstico:

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Pode ser realizado em qualquer época de vida do enxerto. As manifestações clínicas podem variar desde ausentes até presença de icterícia, febre, dor abdominal intensa e aumento da ascite.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) e bilirrubina direta compõem as alterações laboratoriais observadas nas rejeições agudas. O hemograma pode se alterar com leucocitose e eosinofilia. Pode ocorrer alteração na coagulação (Razão Internacional Normalizado ou International Normalized Ratio - INR prolongado). Em pacientes muito sensibilizados (por ex. transfusões excessivas pré transplante), pode haver a presença de anticorpos doador específico (Donor Specific Antibodies - DSA). Títulos maiores de 15.000 pela técnica de intensidade média de fluorescência (MFI) sugere positividade de DSA.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

O diagnóstico confirmatório é essencialmente histológico. Recomenda-se fazer biópsia hepática na suspeita clínica e laboratorial de RAC. Atualmente, utilizam-se os critérios de Banff para graduar a gravidade da rejeição mediada pelas células T em leve, moderada e grave.

B) REJEIÇÃO CRÔNICA:

A recomendação é que o diagnóstico seja essencialmente histopatológico. Não existe critério específico clínico ou bioquímico.

Clinicamente pode surgir com icterícia, prurido ou obstrução biliar com aumento de bilirrubina direta, AST, ALT, gama GT e fosfatase alcalina.

A característica histológica é a ductopenia. Na fase precoce pode haver perda de menos de 50% dos ductos biliares envolvendo menos de 25% dos espaços portais, infiltrado perivenular, necrose lítica em zona 3 e fibrose perivenular. Na fase tardia há perda de mais de 50% dos ductos biliares, envolvendo mais de 50% dos espaços portais, graus de inflamação variáveis, obliteração focal, graus variados de fibrose em ponte, hiperplasia da íntima, fibrose mural, colestase.

TRATAMENTO

A) IMUNOSSUPRESSÃO BÁSICA

i. Imunossupressão básica na fase de indução

i. Imunossupressão básica na fase de indução	
1ª linha	Tacrolimo + metilprednisolona
Se intolerância ao Tacrolimo	Ciclosporina + metilprednisolona
Se risco maior de rejeição*	Tacrolimo + basiliximabe

*doador não isogrupo, retransplante, insuficiência hepática aguda grave) e pacientes com insuficiência renal prévia ou atual.

ii. Imunossupressão básica na fase de manutenção

Recomenda-se a associação de tacrolimo e prednisolona/prednisona como primeira opção de imunossupressão na fase de manutenção da imunossupressão básica. A prednisolona/prednisona pode ser retirada no prazo variável, geralmente de três a seis meses após o transplante. Utiliza-se no pós-operatório imediato a metilprednisolona intravenosa e transaciona-se para prednisolona ou prednisona via oral assim que for possível.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é a terapia definitiva para os pacientes em insuficiência hepática e mostra excelentes resultados em crianças com doença hepática aguda ou crônica, tumores hepáticos e erros inatos do metabolismo com ou sem envolvimento hepático.

Quando um órgão ou tecido de um indivíduo é transplantado em um receptor geneticamente não idêntico, uma série de eventos celulares e moleculares é iniciada como resposta imunológica e de rejeição ao enxerto. A terapia imunossupressora, por meio da administração de diferentes agentes farmacológicos, tem por objetivo controlar essa resposta imunológica, evitando a rejeição e a perda do órgão transplantado.

CID-10

Z94.4 Transplante hepático

T86.4 Falência ou rejeição de transplante de fígado

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão considerados elegíveis para este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) os pacientes com até 18 anos, submetidos a transplante de fígado.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. A documentação completa deve incluir os resultados dos exames de vigilância, as justificativas consistentes de mudanças em condutas e os efeitos adversos ocorridos, ou não, e devem estar devidamente documentados no prontuário do paciente e na Ficha Farmacoterapêutica, respectivamente.

TEMPO DE TRATAMENTO

Após os transplantes a imunossupressão deve, a priori, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos. Não há tempo definido para a manutenção dos medicamentos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto.

B) TRATAMENTO NA REJEIÇÃO AGUDA CELULAR (RAC)

Baseado nos critérios de gravidade de Banff

ii. Imunossupressão básica na fase de manutenção

RAC leve	Aumento das doses de Tacrolimo ou Ciclosporina.
RAC moderada/grave	Metilprednisolona em altas doses por 3 dias seguido de prednisolona.
Se resistente a corticosteroide	Timoglobulina (pode ser associado ao micofenolato de mofetila/sódico).

C) TRATAMENTO NA REJEIÇÃO CRÔNICA

Utilizar níveis séricos maiores de imunossupressores (em geral tacrolimo), conversão para diferentes imunossupressores (de ciclosporina para tacrolimo) ou adição de outros imunossupressores (micofenolato).

FÁRMACOS

Na imunossupressão no transplante de fígado em pediatria poderão ser utilizados os seguintes fármacos:

Azatioprina: comprimido de 50 mg

Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg

Ciclosporina: cápsulas de 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); frasco-ampola de 50 mg

Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg

Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg

Micofenolato de mofetila: comprimidos de 500 mg

Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg

Prednisolona: solução oral de 1 mg/ml ou 3 mg/ml

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg

Sirolimo: comprimidos de 1 e 2 mg

Timoglobulina: frasco-ampola de 25 mg; 22

Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5 mg

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Medicamento	Esquema posológico	Observações
Tacrolimo	A dose oral inicial é de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia dividida em duas administrações de forma consistente. Realizar jejum uma hora antes e uma hora depois da administração do medicamento. O início da administração deve ser consultado na Tabela D do PCDT de Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria (Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019).	Não administrar este medicamento duas horas antes ou após o uso de antiácidos. A gastroenterite aguda pode aumentar a absorção e os níveis séricos de tacrolimo.
Ciclosporina	Preconiza-se a dose inicial de 5 a 15 mg/kg/dia dividido em 2 doses após o transplante.	Quando houver associação com sirolimo, a ciclosporina deve ser administrada 4 horas antes.
Corticosteróides	O esquema de corticoides consta na Tabela F do PCDT de Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria (Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019).	De uma maneira geral, 24 inicia-se por ocasião da cirurgia com uma formulação intravenosa (geralmente metilprednisolona) que, tão logo seja possível, deve ser substituída por prednisona ou prednisolona, por via oral.
Basiliximabe	< 35 kg - dose inicial: 10 mg IV 2x; segunda dose: 10mg no PO4 > 35 kg - 20 mg IV 2x; segunda dose: 20 mg no PO4	
Timoglobulina	Dose: 1,5 mg/kg/dia administrada por via endovenosa por 7 a 14 dias. Pré-medicação com corticosteroide, acetaminofeno ou anti-histamínico pode reduzir as reações adversas relacionadas à infusão.	A timoglobulina (globulina antitimócito de coelhos) é utilizada no tratamento de rejeição aguda refratária ao tratamento com corticosteroides.
Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio	<ul style="list-style-type: none"> Micofenolato de mofetila: dose inicial de 10 a 20 mg/kg/dia ou 600 mg/m² por dose (máximo 1g por dose) em duas administrações por via oral de 12/12 horas. Micofenolato de sódio: dose inicial de 7,5 a 15 mg/kg/dia ou 400 mg/m² por dose (máximo de 1440 mg/dia), por via oral, de 12/12 horas. 	São utilizados como agentes poupadores de inibidores da calcineurina em pacientes com rejeição crônica ou toxicidade acentuada aos inibidores da calcineurina.
Sirolimo	A dose de ataque de sirolimo é 3 mg/m ² no primeiro dia e de manutenção 1mg/m ² /dia, em uma ou duas administrações, por via oral.	O nível sérico deve ser mantido entre 5 a 10 ng/ml.
Everolimo	Iniciar com pelo menos 30 dias pós-transplante. Dose inicial 1 mg 2x ao dia; manter a dose por um intervalo de 4-5 dias baseado na concentração, tolerabilidade e resposta. Manter nível sérico vale entre 3 e 8 ng/mL. Se o nível for 8 ng/mL em duas medidas consecutivas, diminuir a dose para 0,25 mg 2x ao dia.	Pode ser administrado com tacrolimo (menor dose) e corticosteroides. A variabilidade na farmacocinética e a estreita janela terapêutica tornam a monitorização terapêutica essencial.
Azatioprina	Dose inicial de 1 a 2mg/kg/dia em dose única diária.	

IV: intravenosa; PO4: 4º dia pós-operatório.

Nos casos de alergia grave (anafilaxia) e neoplasias, recomenda-se a suspensão total do tacrolimo. Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossupressores, ou adição de outros imunossupressores (micofenolato). A falta de resposta indica a necessidade de retransplante.

EVENTOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os eventos adversos mais comumente relatados, de acordo com o medicamento administrado e frequência, encontram-se resumidos na (Tabela H) e as interações medicamentosas com o uso do tacrolimo e ciclosporina encontra-se resumidas no Quadro 1 do PCDT para imunossupressão no transplante hepático em pediatria de acordo com a Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019.

MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores é realizada periodicamente por meio de exames bioquímicos e, eventualmente, da avaliação histológica do fígado. Os inibidores de calcineurina devem ter seu nível sanguíneo avaliado para ajuste da dose à janela terapêutica. O tacrolimo tem estreita janela terapêutica, recomenda-se a monitorização do seu nível sérico, cuja frequência dependerá da fase do pós-operatório e do nível sérico do medicamento.

As recomendações sobre monitoramento das concentrações dos fármacos estão descritas na seção de esquemas de administração do Protocolo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.